

## Sustained-release pharmaceutical composition and process for its preparation.

Patent Number:  EP0209121, A3, B1

Publication date: 1987-01-21

Inventor(s): ZIERENBERG BERND DR

Applicant(s): BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE); BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)

Requested Patent:  DE3525767

Application Number: EP19860109726 19860716

Priority Number(s): DE19853525767 19850719

IPC Classification: A61K9/22; A61K9/70; A61L15/03

EC Classification: A61K9/20H6B, A61K9/70E

Equivalents: AU589983, AU6030486, CA1289076, CS8605452,  DD265327,  DD272604,  DK343586,  ES2001858, FI862967,  FI88674B,  FI88674C,  GR861872, HU42957, IE59024, IL79439, JP2097311C,  JP62070322, JP8016068B, KR9307246, NO174086B, NO174086C, NO862907, NZ216897, PH22993,  PT83009, ZA8605363

Cited Documents: EP0122574; EP0086997; FR2497457; USRE28316E

### Abstract

The pharmaceutical composition is in the form of a carrier material with a pharmaceutical agent with controlled and delayed release of agent. The release of the agent can be adjusted by varying the particle size and the glass transition temperature.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

# 卷之三

6789 32 80.9 - 1000.0 1000.0  
50.0 50.0 500.0 500.0  
50.0 50.0 500.0 500.0

卷之三

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 3525767 A1

⑯ Int. Cl. 4:  
A 61 K 9/00  
A 61 K 9/22  
A 61 K 31/415

(4)

⑯ Aktenzeichen: P 35 25 767.9  
⑯ Anmeldetag: 19. 7. 85  
⑯ Offenlegungstag: 22. 1. 87

⑯ Anmelder:  
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

⑯ Erfinder:  
Zierenberg, Bernd, Dipl.-Chem. Dr., 6507 Ingelheim,  
DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Pharmazeutische Zubereitung mit kontrollierter und verzögerter Wirkstofffreigabe und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung in Form eines Trägermaterials mit einem Arzneimittelwirkstoff mit kontrollierter und verzögerter Wirkstofffreigabe und Verfahren zu deren Herstellung.  
Durch Variation der Teilchengröße und der Glastemperatur kann die Freisetzung des Wirkstoffs eingestellt werden.

DE 3525767 A1

DE 3525767 A1

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, bestehend aus einem Trägermaterial mit einem Arzneimittelwirkstoff mit kontrollierter und verzögter Wirkstofffreigabe, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial aus einem Emulsionspolymerisat mit einer Teilchengröße von 50 bis 500 nm und einer Glastemperatur zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$ , besteht.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial mit dem Arzneimittelwirkstoff eine Korngröße von 10 bis 500  $\mu\text{m}$  aufweist.
3. Pharmazeutische Zubereitung in Form eines Films nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Film eine Schichtdicke zwischen 40 und 200  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 60 bis 140  $\mu\text{m}$ , aufweist.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, 2 und/oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial aus einem emulsionspolymerisiertem Copolymerisat besteht.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer aus einem emulsionspolymerisierten Copolymerisat von Methyl- und/oder Ethylestern der Acryl- und Methacrylsäure besteht.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese zwischen 1 und 20% Wirkstoff enthält.
7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung mit verzögter Wirkstofffreigabe nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man den Arzneimittelwirkstoff zusammen mit dem Emulsionspolymerisat mit einer Teilchengröße von 50—500 nm in einem organischen Lösungsmittel löst, das Lösungsmittel abdampft, das feste wirkstoffhaltige Emulsionspolymerisat bei einer unter der Glastemperatur liegenden Temperatur auf eine Korngröße zwischen 10 und 500  $\mu\text{m}$  vermahlt, mit üblichen Tablettierhilfsstoffen verarbeitet und zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln füllt.
8. Verfahren zur Herstellung eines Films zur transdermalen Applikation nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man den Arzneimittelwirkstoff zusammen mit dem Emulsionspolymerisat in einem organischen Lösungsmittel löst, zu einem Film ausgießt und das Lösungsmittel abdampft, den gebildeten Film mit einer dampfundurchlässigen Rückschicht und gegebenenfalls mit einer Klebeschicht versieht und konfektioniert.

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung in Form eines Trägermaterials mit einem Arzneimittelwirkstoff mit kontrollierter und verzögter Wirkstofffreigabe und Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist bekannt, pharmazeutische Zubereitungen in Form von Kapseln, Tabletten und Filmen herzustellen, die eine gleichbleibende Wirkstofffreisetzung gewährleisten und somit eine konstante Konzentration des Wirkstoffs im Körper aufrechterhalten. Bei Kapseln und Tabletten wird üblicherweise die Freigabe des Wirkstoffs durch geeignete Überzüge, wie beispielsweise bei Filmtabletten, gesteuert. Depotformen können auch aus Granulatgemischen unterschiedlicher Trägerstoffe hergestellt werden, die den Arzneimittelwirkstoff verschieden schnell freisetzen. Eine teilbare Tablette mit verzögter Wirkstofffreigabe ist aus der DE-OS 33 14 003 bekannt. Bei dieser aus einem emulsionspolymerisiertem Polyacrylat hergestellten Tablette wird die Freigaberate über die Korngröße wie auch Korngrößenverteilung gesteuert.

Bei Systemen zur transdermalen Applikation kann die Freigabe des Wirkstoffs durch besondere Membrane (US-PS 37 31 683) oder aber auch mit Hilfe von Adjuvantien, beispielsweise Amine, Fette oder höhere Alkohole, eingestellt werden.

Die aus dem Stand der Technik bekannten pharmazeutischen Zubereitungen mit einer verzögerten Wirkstofffreigabe erwiesen sich in der Praxis nicht immer als voll befriedigend. Einerseits ändern Tabletten, die mit einem Film überzogen sind, nach der Teilung ihr Freigabeverhalten, andererseits ist der aus der DE-OS 33 14 003 bekannten Kontrollmöglichkeit der Wirkstofffreigabe durch die Einstellung der Korngröße Grenzen gesetzt, da die Korngröße nicht beliebig frei wählbar ist. Aufgrund technischer Probleme, wie z. B. Inhomogenität, Mindestanzahl der mit Wirkstoff beladenen Teilchen, ist die Korngröße sowohl nach oben wie auch nach unten begrenzt, so daß nicht in jedem Fall eine dem Wirkstoff entsprechende optimale Freigaberate eingestellt werden kann.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei einer pharmazeutischen Zubereitung aus einem emulsionspolymerisierten Trägermaterial die Freigaberate durch einfache Variation der Teilchengröße der emulsionspolymerisierten Polymerkugelchen wie auch durch Variation der Glastemperatur des Polymeren eingestellt werden kann.

Durch die Kombination der Variation der Korngröße, der Teilchengröße und der Glastemperatur besteht bei pulverförmigen pharmazeutischen Zubereitungen, wie z. B. Tabletten oder Kapseln die Möglichkeit, die Wirkstofffreigabe der pharmazeutischen Zubereitung in einem weiten Bereich einzustellen. Bei pharmazeutischen Zubereitungen in Form von transdermalen Filmen kann die Freigaberate durch Variation der Schichtdicke im Bereich zwischen 40 und 200  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 60 bis 140  $\mu\text{m}$ , der Teilchengröße und der Glastemperatur eingestellt werden.

Die Teilchengröße bezieht sich auf den Teilchendurchmesser des polymeren Materials nach dessen Herstellung und beträgt erfindungsgemäß 50 bis 500 nm. Die Teilchengröße (Durchmesser) kann in Abhängigkeit von den Polymerisationsbedingungen eingestellt werden. Eine Abnahme der Teilchengröße bewirkt eine Erhöhung der Freisetzungsrate.

Die Glastemperatur kann durch Änderung der Monomerzusammensetzung eingestellt werden und liegt erfindungsgemäß zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$ . Ein Anstieg der Glastemperatur ist mit einer Erniedrigung der Freisetzungsrate verbunden.

Die Korngröße liegt in einem Bereich zwischen 10 und 500  $\mu\text{m}$ . Zur Einstellung der Korngröße wird das emulsionspolymerisierte Polymer mit einer definierten Teilchengröße zusammen mit dem Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, anschließend zu einem Film vergossen und das Lösungsmittel verdampft. Der Film wird dann, gegebenenfalls unterhalb seiner Glastemperatur, auf die gewünschte Korngröße vermahlen und falls erforderlich gesiebt.

Als Trägermaterial sind solche Polymere geeignet, die sich nach dem Emulsionspolymerisationsverfahren herstellen lassen, wie z. B. PVC, Polylactide, Polystyrol, Polyvinylacetat, Polybutadien, Polyacrylnitril, Polyvinylester, Polyvinylether und deren Copolymeren. Bevorzugt sind emulsionspolymerisierte Copolymerisate von Methyl- und/oder Ethylestern der Acryl- und Methacrylsäure.

Die Gewinnung des Trägermaterials als Feststoff kann z. B. durch Gefriertrocknung erfolgen, hierbei bleiben die Polymerisatteilchen in ihrer Form und Größe erhalten.

Die Herstellung der erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung kann in der Art erfolgen, daß man ein Emulsionspolymerisat mit der gewünschten Teilchengröße und Glastemperatur zusammen mit dem Wirkstoff in einem möglichst leichtflüchtigen Lösungsmittel löst.

Diese Lösung kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

Zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen pharmazeutischen Zubereitung in Form dieses Films zur transdermalen therapeutischen Applikation wird die erhaltene Lösung zu einem Film definierter Schichtdicke ausgegossen, die so bemessen ist, daß der Film nach Verdunsten des Lösungsmittels eine Schichtdicke zwischen 40 und 200  $\mu\text{m}$ , bevorzugt 60 bis 140  $\mu\text{m}$ , aufweist. Anschließend kann der Film mit einer dämpfungsdurchlässigen Rückenschicht und gegebenenfalls einer Klebeschicht versehen und konfektioniert werden.

Zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen pharmazeutischen Zubereitung in Pulverform wird das Lösungsmittel der oben beschriebenen Lösung, bei feuchtigkeits- oder oxidationsempfindlichen Arzneimitteln, gegebenenfalls unter Schutzgas, abgezogen und der erhaltene Rückstand unterhalb seiner Glastemperatur auf die gewünschte Korngröße zwischen 10 und 500  $\mu\text{m}$  vermahlen. Die Weiterverarbeitung zu Tabletten oder Kapseln erfolgt nach bekannten Verfahren mit üblichen Hilfsstoffen.

Bei der Herstellung von Filmen zur transdermalen Applikation kann bei vorgegebener Filmdicke und eingearbeiteter Arzneimittelmenge die Freigaberate durch Variationen der Teilchengröße und der Glastemperatur eingestellt werden.

Es ist bekannt, daß bei einer erhöhten Beladung des Trägermaterials die Freisetzungsrate erheblich gesteigert wird, so daß eine verzögerte Freigabe des Wirkstoffs nicht mehr gewährleistet ist. Dies könnte durch eine Vergrößerung der Korngröße kompensiert werden, hierbei besteht jedoch die Gefahr, daß die Mindestanzahl der beladenen Teilchen in einer Tablette unter die kritische Zahl von 400 sinkt (hierbei ist eine homogene Verteilung des Arzneimittelwirkstoffs nicht mehr sichergestellt). Erfundungsgemäß kann das Problem durch eine höhere Glastemperatur des emulsionspolymerisierten Trägermaterials und eine größere Teilchengröße gelöst werden, die Korngröße kann dabei weitestgehend konstant gehalten werden. Dies ermöglicht bei Tabletten, Kapseln oder Filmen eine wesentlich höhere Beladung des Trägermaterials mit einem Arzneimittel. Erfundungsgemäß können auch günstigere Verhältnisse von Arzneistoff zu Trägermaterial eingestellt und damit das Depotprinzip auf höher zu dosierende Arzneistoffe ausgeweitet werden, da die Freigaberate auch bei höherer Beladung durch die beschriebenen Parameter, Teilchengröße, Korngröße und Glastemperatur in einem weiten Bereich eingestellt werden kann.

### Beispiele

#### A) Filme

Es wurden die in Tab. I aufgeführten emulsionspolymerisierten Polyacrylate zu transdermalen Filmen verarbeitet und auf ihre Freisetzungsräten hin untersucht.

Tab. I: emulsionspolymerisiertes Polyacrylat

Teilchendurchmesser der Latexteilchen	Glastemperatur	Filmcharge
50–100 nm	– 8°C	A
50–100 nm	+29°C	B
100–150 nm	– 8°C	C

Die Latexteilchen werden durch Abtrocknen des Wassers aus der jeweiligen Dispersion (Fa. Röhm GmbH, Darmstadt) gewonnen. 21,3 g des getrockneten Polyacrylates werden zusammen mit 1,6 g Clonidin in 142 g Aceton gelöst und auf einer ebenen Fläche zu Filmen ausgegossen. Die Schichtdicke betrug nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 80  $\mu\text{m}$ . Die Freisetzungsrate wurde gegenüber einem wäßrigen Medium von pH 7, bei 37°C, bestimmt, die Freigabeanalytik erfolgte mittels HPLC.

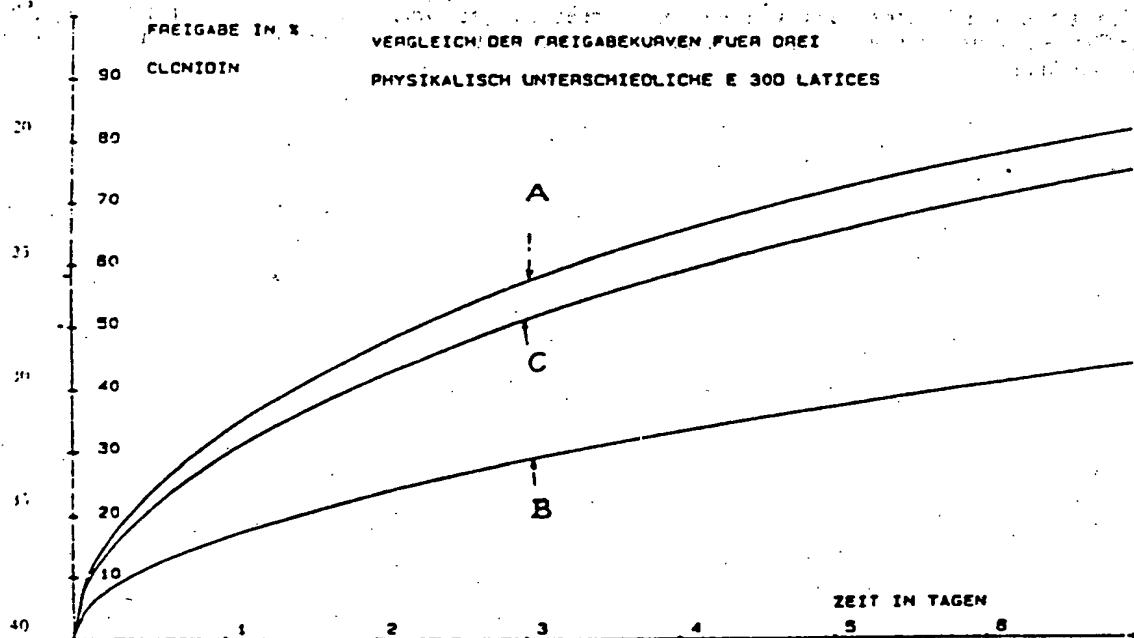
Die für die drei unterschiedlichen Latextypen ermittelten Diffusionskoeffizienten sind in der Tabelle II aufgeführt:

Tab. II:

Filmcharge	Diffusionskoeffizient D [cm <sup>2</sup> /Tag]
A	5.5 10 <sup>-6</sup>
B	4.4 10 <sup>-6</sup>
C	1.4 10 <sup>-6</sup>

In der Abb. I sind die Freigaberaten für die drei physikalisch unterschiedlichen Latices aufgeführt. Wie aus den Kurvenverläufen ersichtlich, kann das Freigabeverhalten sowohl durch die Teilchengröße wie auch die Glastemperatur der Latices beeinflußt werden.

Abb. I



## Beispiel A

## Tabletten:

Es werden drei unterschiedliche Polyacrylattypen zusammen mit einem Wirkstoff zu Tabletten verarbeitet und deren Freigabeverhalten in Abb. II dargestellt.

Die Polymere D (Eudragit E 30 D) und E sind emulsionspolymerisierte Polyacrylate, das Polymer F (Eudragit RS 100) ein substanzpolymerisiertes Polyacrylat der Firma Röhm GmbH, Darmstadt. Die beiden Polymertypen E und F haben ungefähr die gleiche Glastemperatur ( $T_g \sim 30^\circ\text{C}$ ), befinden sich jedoch physikalisch in verschiedenen Formen: kugelförmiger Latex (E) bzw. als Polymerknäuel (F). Die Glastemperatur des Polyacrylates D, ebenfalls ein kugelförmiger Latex, beträgt  $T_g = -8^\circ\text{C}$ . Die Glastemperatur kann durch Variation des Mengenverhältnisses der das Polymer aufbauenden Monomere eingestellt werden, die Form durch die Polymerisationsbedingungen.

## Beispiel 1

In einem geeigneten Gefäß werden 23,75 g des Polymeren E zusammen mit 400 ml Aceton gerührt, bis eine klare Lösung entsteht, anschließend wird die Wirkstofflösung, bestehend aus 1,25 g B-HT 933 Base in 100 ml Methanol zugegeben. Von der so erhaltenen Lösung wird das Lösungsmittel unter Schutzgasatmosphäre ( $\text{N}_2$ ) abgedampft und der zurückbleibende wirkstoffbeladene Film mittels Trockeneis auf etwa  $-40^\circ\text{C}$  heruntergekühlt und zusammen mit Lactos im Mengenverhältnis 9 : 1 in einer Mühle mit rotierenden Messern unter Kühlung portionsweise gemahlen. Man erhält ein freifl. Bentes Pulver, in dem das wirkstoffbeladene Polyacrylat in einer logarithmischen Korngrößenverteilung von etwa 65 bis 500  $\mu\text{m}$  vorliegt.

Das in der oben beschriebenen Weise erhaltene Gemisch wird in einem weiteren Arbeitsschritt nach bekannten Verfahren mit üblichen Tablettierhilfsstoffen, wie z. B. Michzucker, Maisstärke, Kolloidale Kieselsäure und/oder Magnesiumstearat, zu Tabletten verpreßt, die eine 5%ige Wirkstoffbeladung, bezogen auf den Polymerträger, aufweisen.

# 35 25 767

## Beispiel 2

In Analogie zu Beispiel 1 werden 95 g des Polymeren *F*, gelöst in 250 ml Dichlormethan und 5,0 g B-HT 933 Base in 40 ml Methanol zu einem Film verarbeitet, vermahlen und zu Tabletten verpreßt.

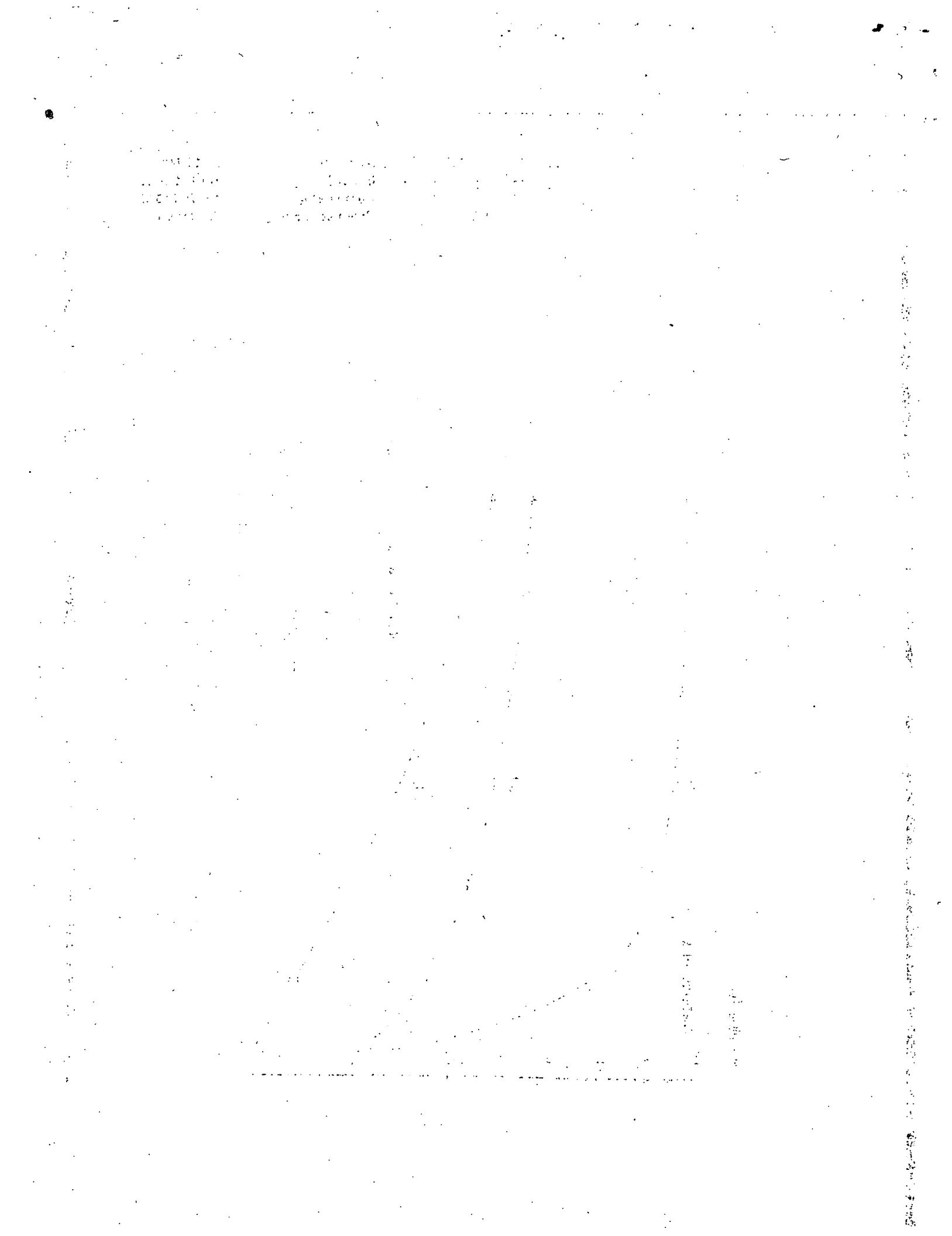
## Beispiel 3

In Analogie zu Beispiel 1 werden 95 g des Polyacrylates *E*, gelöst in 500 ml Aceton und 5,0 g B-HT 933 Base in 40 ml Methanol zu einem Film verarbeitet, vermahlen und zu Tabletten verpreßt.

Die *In vitro*-Freigabe der Tabletten wurde bei 37°C in einem USP XVII-Tester durchgeführt, wobei als Rezeptormedium Wasser vom pH 7 genommen wurde.

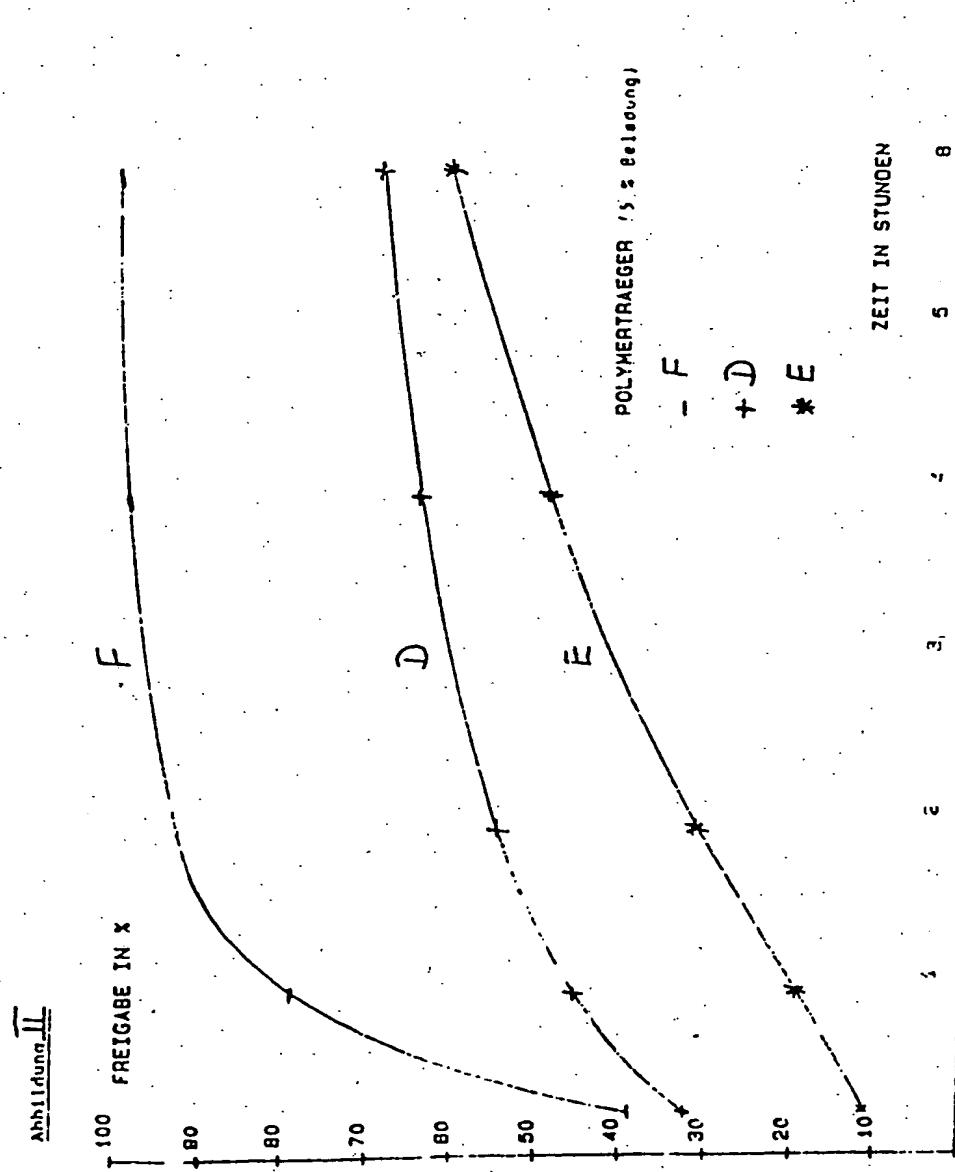
Die Analytik erfolgte mittels HPLC.

Wie aus der Abb. II ersichtlich, wird der Wirkstoff von dem substanzenpolymerisierten Polyacrylat bereits nach 2 Stunden fast vollständig abgegeben, während bei einem emulsionspolymerisierten Polyacrylat in Abhängigkeit von der Glastemperatur ein gewünschtes Freigabeprofil, z. B.  $t_{10}$  19%,  $t_{50}$  60% Freigabe an Arzneistoff, eingesetzt werden kann.



Nummer:  
Int. Cl. 4:  
Anmeldetag:  
Offenlegungstag:

35 25 787  
A 61 K 9/00  
19. Juli 1985  
22. Januar 1987



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**